

# The Mierlo Project : risk factors for cardiovascular diseases in a primary care population: their interrelationships, clinical outcomes and responses to intervention

Citation for published version (APA):

Schuijtemaker, G. E. (2003). *The Mierlo Project : risk factors for cardiovascular diseases in a primary care population: their interrelationships, clinical outcomes and responses to intervention*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ortho Communications & Science. <https://doi.org/10.26481/dis.20040212gs>

## Document status and date:

Published: 01/01/2003

## DOI:

[10.26481/dis.20040212gs](https://doi.org/10.26481/dis.20040212gs)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023



## SUMMARY

This thesis describes the Mierlo Project, which studied risk factors for cardiovascular disease (CVD) in a primary care population, with their interrelationships, clinical outcomes and responses to intervention.

Awareness of risk factors is an important prerequisite for primary prevention. The Framingham Heart Study, started in 1948, has contributed greatly to our understanding of the significance of risk indicators for CVD. Generally recognized risk factors currently include older age, male gender, positive family history, habitual smoking, hypertension, diabetes mellitus (DM), elevated total cholesterol (TC) and abnormal related lipid parameters, and an elevated fibrinogen (FB) level. New risk indicators and risk factors are still being identified, one of the recently discovered ones being vital exhaustion.

In the Netherlands, identification and counseling of subjects at CVD risk are part of the daily general practice routine. In recent years, experts have started to develop workable models to optimize CVD-preventive care in general practice. In 1998, this led to the start of the 'Preventie: maatwerk' (tailored prevention) project, an initiative of the Dutch College of General Practitioners (NHG) and the National Association of General Practitioners (LHV), and of the 'Hartslag Limburg' (Limburg heartbeat) project, a project within the framework of WHO's 'Towards Unity for Health' project. General practitioners (GPs) play a major role in both approaches.

The Mierlo Project also addressed various aspects of CVD risk in a primary care setting. Its objectives were formulated in **chapter 1** of the present thesis as follows:

1. to determine the influence of smoking on low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) and FB in a hypercholesterolemic subpopulation;
2. to determine whether vital exhaustion is a risk factor for myocardial infarction (MI) and first stroke;
3. to determine whether the drug magnesium-pyridoxal-5'-phosphate-glutamate (MPPG) influences total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C, TG, apolipoprotein-A1 (Apo-A1), apolipoprotein-B100 (Apo-B), lipoprotein a [Lp(a), secondary] and FB.

Chapter 1 discusses general issues concerning risk factors, particularly in relation to the relevance of primary prevention in general practice, and reports the above objectives of the Mierlo Project. Chapter 2

describes the design and setting of the Mierlo Project, while chapter 3 summarizes the characteristics of the study population. Chapters 4 to 8 describe the five studies which have been performed as part of the Mierlo Project: two cross-sectional cohort studies (chapters 4 and 5) on the interrelationships between smoking and clinical chemistry values in hypercholesterolemic subjects; two prospective studies (chapters 6 and 7), investigating whether vital exhaustion is a risk factor for MI and stroke, and an intervention study (chapter 8) investigating the effect of MPPG on clinical chemistry values. Chapter 9 discusses what the findings of the Mierlo Project may mean for primary CVD prevention in general practice, particularly for the Dutch situation.

The project was implemented in the Dutch village of Mierlo, as described in **chapter 2**. The population of this village may be assumed to have the characteristics of an average, though not representative, West-European population. Mierlo is a village with approximately 10,000 inhabitants, 15 km south-east of Eindhoven (in the southern part of the Netherlands). In this village, five GPs collaborate in one health center. For the purpose of the Mierlo project, a special location was set up, separated from the health center, where the selection procedure took place and from which the project was coordinated. At this selection center, one experienced practice-research nurse and one specifically trained research nurse were responsible for the logistics (mailings, making appointments, transportation of blood samples) and the measurement of blood pressure and the anthropometric parameters of height and weight. They performed the blood sampling and also asked the subjects about their lifestyle habits, like smoking.

The table shows the main components of the Mierlo Project, the actions undertaken and the numbers of subjects who were involved in the consecutive steps. The first step of the selection procedure involved compiling a database of 5894 adults, derived from the municipal register and aged between 26 and 66 years. These subjects received a mailing with a simple questionnaire about factors related to CVD:

1. Do you suffer from a cardiovascular disease?
2. Does your father or mother, or any of your brothers or sisters suffer from a cardiovascular disease, or a high cholesterol level?
3. Do you suffer from diabetes?
4. Do you suffer from hypertension?

**Table. Mierlo Project flow chart showing the three main components, the actions undertaken and the population, aged between 26 and 66 years. In the course of the various steps, subjects dropped out for various reasons (refused participation, moved, died or did not qualify).**

Component	action	number (%)	
Selection	Registered, questionnaire mailed	5894 (100)	
	Returned questionnaires	5368 (91)	
	All 6 questions 'no'	973 (17)	
	At least one question 'yes'	4395 (75)	
	First screening	4090 (69)	
	MIVE subpopulation: 41-66 years	2433 (41)	Studies described in chapters 6 and 7
	Second screening	506 (9)	
	Third screening	492 (8)	Studies described in chapters 4 and 5
Intervention	Clinical trial with MPPG	202 (3)	Study described in chapter 8
End point assessment	Cases with MI and/or first stroke	2433 (41)	Studies described in chapters 6 and 7

MIVE subpopulation: subjects who underwent the Maastricht Interview Vital Exhaustion  
MPPG: magnesium-pyridoxal-5'-phosphate-glutamate MI: myocardial infarction

5. Is your weight in kg more than your length in cm minus 100?
6. Do you smoke more than 5 cigarettes a day?

If one or more of the questions on the returned questionnaire had been answered affirmatively, the respondent was invited for the first visit to the selection center, which consisted of a further examination: assessment of TC, diastolic blood pressure (DBP) and systolic blood pressure (SBP) and height and weight measurements. Subjects who were aged between 41 and 66 years were administered the 'Maastricht Interview on Vital Exhaustion' (MIVE), consisting of 23 questions asking about unusual fatigue, loss of energy, increased irritability and feelings of demoralization (appendix). All subjects with TC  $\geq 7.0$  mmol/l were invited for a second and a third visit with approximately the same procedures as the first visit (except for the MIVE procedure). At the third visit, the staff also determined LDL-C, HDL-C, TG, Apo-A1, Apo-B, Lp(a) and FB.

The intervention consisted of a clinical trial with the lipid-lowering agent MPPG versus placebo. Of the 492 subjects with TC  $\geq 7.0$  mmol/l at the third screening, 202 finally participated in the trial. In 112 of the 492

subjects, the mean TC (of the three consecutive TC measurements) was found to be below 7.0 mmol/l, causing them to be excluded. The other reasons for exclusion were mainly not meeting the inclusion criteria (n=116) and refusal to participate (n=54). The intervention lasted for one year, during which six GP visits took place. The procedure for the follow-up visits to the GP was approximately identical to that at the second and third visits at the selection center.

End points for vital exhaustion were determined approximately fifty months after the first visit at the selection center. The GP's medical records were used to determine if a subject in the MIVE subpopulation had suffered an MI and/or first stroke.

**Chapter 3** provides a more detailed description of the study population and the various subpopulations. Compared to available figures on the general Dutch population, the Mierlo study population did not appear to differ much in terms of the prevalence of hypertension, DM, overweight, or smoking habits.

For the majority of the subpopulation at the first screening (n=3514), we established the risk of coronary heart disease (CHD) according to the Coronary Risk Chart (CRC). This chart allows a simple CHD risk estimate to be made for an individual on the basis of the variables age, gender, smoking habits, TC levels, and SBP. Healthy high-risk individuals are defined as those whose 10-year CHD risk exceeds 20%. In our subpopulation, this category included mostly smokers (66%), of whom 77% were men. Applying the CRC to the MIVE subpopulation showed that 5% of the exhausted subjects were at high risk, mainly women (9%, versus 5% of the men), evenly distributed among smokers and non-smokers.

The two cross-sectional studies were performed among participants found to be hypercholesterolemic at the third examination. This subpopulation was divided into four subgroups, based on age and gender (men < 50 y, men ≥ 50 y, women < 50y, women ≥ 50 y). The cohort included 492 subjects with an initial TC level ≥ 7.0 mmol/l.

**Chapter 4** describes the relation between smoking habits and LDL-C, HDL-C, and TG. Relative differences between smokers and non-smokers in the mean values of TC, LDL-C, HDL-C, and TG were 2.2%, 5.5%, -8.1%, and 13.7%, respectively. Over the entire cohort, including men and women, age did not affect the mean values significantly, except for TC and TG values in smoking women, which were significantly higher in women

over 50 than in the younger women. It was concluded that smoking is not only a CVD risk factor in itself, but may increase the CVD risk even more in a hypercholesterolemic population, through its adverse influence on LDL-C, HDL-C, and TG levels. Smoking cessation may be even more effective in reducing CVD risk in hypercholesterolemic men and women, of all ages, than in normocholesterolemic subjects.

**Chapter 5** discusses the relation between smoking habits and FB. Mean FB levels among smokers and non-smokers in the four subpopulations (men < 50 y, men  $\geq$  50 y, women < 50y, women  $\geq$  50 y) followed mean TC levels. Three subpopulations showed differences in mean TC and FB values between smokers and non-smokers of 2.4 (not significant) and 15.8%, respectively, in men < 50 y, of 4.6 and 18.3%, respectively, in men  $\geq$  50 y and of 3.2 and 8.8%, respectively, in women  $\geq$  50 y. No differences between smokers and non-smokers were observed in the younger female group (< 50 y). Smokers in the latter group had strikingly low FB levels. A similar result was found for the TG level in the other cross-sectional study, which was found to be 12% lower among smoking younger women than among non-smoking younger women, although the difference was not significant. No explanation could be found for these two low values. In conclusion, the effect of smoking on FB was much stronger than on TC. Smoking may also be a risk factor for CVD by exerting an effect on FB.

It is known that fatigue is a common condition after MI and stroke. In the case of MI, this state already exists before the event. Vital exhaustion is defined as a state characterized by unusual fatigue, loss of energy, increased irritability, and feelings of demoralization. This observation induced us to conduct two prospective studies to establish the predictive value of vital exhaustion for MI and first stroke.

The Maastricht Interview on Vital Exhaustion (MIVE; see appendix) was used to assess vital exhaustion in a subpopulation (n=2433), aged between 41 and 66 years, from the first screening. Other CVD risk factors established were age, gender, SBP and DBP, TC, body mass index (BMI), smoking habits, existing CVD, and DM. The end points of MI (fatal and non-fatal MI) and first stroke were determined a median of 50.8 months later.

**Chapter 6** discusses the predictive value of vital exhaustion for MI. At the univariate level, vital exhaustion was found to double the risk of

MI (RR=2.54; 95% CI 0.97-6.64). The effect of exhaustion was confounded by gender, with women having higher exhaustion scores and a lower incidence of MI. Controlling for gender, age, SBP, TC, smoking habits, existing CVD, and DM, vital exhaustion almost tripled the risk of MI (RR=2.91; 95% CI 1.07-7.92). Of the other determinants, only existing CVD yielded a higher risk (RR=3.51; 95% CI 1.57-7.86). It was concluded that assessment of vital exhaustion contributes to the identification of subjects at increased risk of MI in general practice.

**Chapter 7** describes a study undertaken to examine whether vital exhaustion is a precursor of first stroke, while controlling for other CVD risk factors. Vital exhaustion increased the risk of stroke by 13% per point on the MIVE ( $p=0.003$ ). This figure remained statistically significant and hardly changed upon correction for other risk factors. It was concluded that a state of exhaustion is one of the risk indicators of first stroke. This means that the fatigue so often seen after stroke was already experienced by many patients before the occurrence of the stroke.

**Chapter 8** reports on the clinical trial with MPPG. This randomized double-blind, placebo-controlled, clinical trial lasted 12 months and was performed in a general practice setting. The objective was to assess the efficacy and clinical effectiveness of MPPG in modifying TC, LDL-C, HDL-C, TG, Apo-A1, Apo-B, Lp(a) and FB in this setting. Subjects with TC levels between 7.0 mmol/l and 9.9 mmol/l were assigned at random to treatment with MPPG (3 x 150 mg daily) or placebo. Clinical chemistry parameters were assessed at the start of the intervention and after 1, 3, 6, 9 and 12 months. Efficacy of MPPG was measured after 3 months. Long-term effect in general practice (clinical effectiveness) was measured by combining the results after 3, 6, 9 and 12 months. It was necessary to process the data in this way because of poor medication compliance. No statistically significant differences in the efficacy and clinical effectiveness of the medication in lowering TC were found between the MPPG group and the placebo group. The same was demonstrated for the other clinical chemistry values, except for LDL-C (effectiveness,  $p=0.04$ ). It was concluded that the efficacy and clinical effectiveness of MPPG are too poor to justify its application as a lipid-lowering drug in general practice.

What we have learned from the Mierlo Project with regard to primary prevention of CVD in general practice is discussed in **Chapter 9**. A general screening program in a primary care setting, like that performed



in the Mierlo Project, is not an appropriate method for finding subjects at high CVD risk. It is questionable if such a program is cost-effective in view of the huge effort it requires. An alternative would be to start by identifying smokers in the more advanced age groups, who are easy and cheap to detect and are at high relative CVD risk.

The two cross-sectional studies confirmed that smoking is a major risk factor for CVD, aggravating clinical chemistry factors particularly in hypercholesterolemic subjects. The subpopulation data from the first screening had also shown that the percentage of subjects at CVD risk was higher among smokers than among non-smokers, viz. 18 and 6%, respectively, for men and 4 and 0%, respectively, for women.

Although the two prospective studies found a rather small number of incident cases of MI and first stroke, these two studies have shown that vital exhaustion merits greater attention and investigation as part of the primary prevention of CVD. In the current Dutch situation, vital exhaustion is an underestimated risk indicator, whose incorporation in future preventive studies is recommended.

This is even more important if we take into account the high percentage of Dutch adults who report being fatigued, as has recently been established in a national study. Fatigue has been established as a serious threat to health in the general Dutch population, embedded in a much broader range of health problems. The Mierlo Project shows that this also applies to the main group of illnesses in the Netherlands, CVD. Besides its predictive value, this makes vital exhaustion an important factor in general practice in terms of treatment as well. This may also be an incentive for the NHG to start research in this field, with the ultimate aim of drawing up guidelines for GPs on how to deal with fatigue, especially in relation to CVD, which, of all diseases, carries the highest morbidity and mortality rates.

This chapter also discusses the role of the GP in primary prevention. Nationally and internationally, much effort is being spent on this theme and a major role is often assigned to the GP. However, the GP is not properly trained for many activities which are major aspects of primary prevention, ranging from organizational management to psychological counseling. Primary prevention also involves influencing smoking habits and other lifestyle factors, including dietary habits and physical exercise. We recommend the introduction of experts from other disciplines, such as psychologists, dieticians and other 'health advisors'.

Finally, the main role in primary prevention should be assigned to each individual man or woman. Their willingness to maintain their cardiovascular and general health and, if applicable, to decrease their CVD risk, is critical. This is emphasized by experiences from the intervention component of the Mierlo Project. In the clinical trial, compliance with lipid-lowering medication was found to be poor, even though the intervention only involved taking three tablets daily without costs, which is much easier than, for example, smoking cessation or improving one's lifestyle. Treatment of a condition without symptoms remains difficult, as has been confirmed by other studies. This underlines that each individual person must be aware of the relevance of primary prevention and be willing to act accordingly in order to achieve a measurable effect.





## SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft het Mierlo Project. In dit project zijn risicofactoren voor hart- en vaatziekten (HVZ) bestudeerd in een eerstelijns-populatie. Hun verbanden, klinische uitkomsten en respons op interventie komen respectievelijk aan de orde.

Alvorens aan primaire preventie te kunnen doen, is het noodzakelijk kennis te hebben van risicofactoren. De Framinghamstudie, gestart in 1948, heeft veel bijgedragen aan ons begrip van risicofactoren voor HVZ. Algemeen erkende risicoindicatoren en -factoren zijn leeftijd, mannelijk geslacht, positieve familieanamnese, roken, hoge bloeddruk, diabetes mellitus (DM), een te hoog cholesterolgehalte (TC) en verstoorde aanverwante lipidenparameters en een te hoog fibrinogeengehalte (FB). Nieuwe risicoindicatoren worden nog steeds gevonden, waaronder nog niet zo lang geleden vitale uitputting.

In Nederland zijn de identificatie en het adviseren van personen met een verhoogd risico van HVZ onderdeel van de dagelijkse praktijk van de huisarts. De laatste jaren is men begonnen met het ontwikkelen van werkbare modellen om de preventieve zorgverlening in de huisartsenpraktijk voor wat betreft HVZ te optimaliseren. Dit resulteerde in 1998 in de start van het project 'Preventie: maatwerk', een initiatief van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV) en van 'Hartslag Limburg', een project binnen het kader het programma 'Towards Unity for Health' van de Wereld Gezondheids-organisatie (WHO). Huisartsen spelen in beide projecten een prominente rol.

Het Mierlo Project is gewijd aan verschillende aspecten van het risico van HVZ in een huisartsensetting. De doelstellingen van het project zijn in **hoofdstuk 1** van dit proefschrift als volgt geformuleerd:

1. het vaststellen van de invloed van roken op low density lipoproteïne-cholesterol (LDL-C), high density lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), triglyceriden (TG) en FB, in een populatie van personen met een verhoogd TC;
2. het vaststellen of vitale uitputting een risicofactor is voor een myocardinfarct (MI) of eerste beroerte (CVA);
3. het vaststellen of het geneesmiddel magnesium-pyridoxal-5'-fosfaat-glutamaat (MPPG) de bloedwaarden van TC, LDL-C, HDL-C, TG, apolipoproteïne-A1 (Apo-A1), apolipoproteïne-B100 (Apo-B), lipoproteïne a [Lp(a)] en FB beïnvloedt.

Hoofdstuk 1 beschrijft in het kort wat bekend is over risicofactoren,

vooral in het licht van primaire preventie in de huisartsenpraktijk. Ook zijn in dit hoofdstuk de doelstellingen van het Mierlo Project geformuleerd. In hoofdstuk 2 worden het design en de setting van het Mierlo Project beschreven, terwijl in hoofdstuk 3 wordt ingegaan op aspecten die de studiepopulatie betreffen. In de hoofdstukken 4 tot en met 8 worden de vijf studies beschreven die als onderdelen van het Mierlo Project zijn uitgevoerd: twee cross-sectionele studies (hoofdstukken 4 en 5), waarin de onderlinge verbanden tussen roken en een aantal klinisch-chemische bloedwaarden in personen met een hypercholesterolemie werden onderzocht; twee prospectieve studies (hoofdstukken 6 en 7), waarin werd nagegaan of vitale uitputting een risicofactor is voor MI en CVA, en een interventiestudie (hoofdstuk 8), waarin de werking van MPPG op klinisch-chemische bloedwaarden werd onderzocht. Hoofdstuk 9 beschrijft wat de bevindingen van het Mierlo Project kunnen betekenen voor de primaire preventie van HVZ in de Nederlandse huisartsenpraktijk.

Het project werd uitgevoerd in het dorp Mierlo, zoals beschreven in **hoofdstuk 2**. Het betreft een doorsnee, maar niet representatieve West-Europese bevolking. Mierlo is een dorp met ongeveer 10.000 inwoners, gelegen 15 km ten zuidoosten van Eindhoven. In dit dorp werken de vijf huisartsen samen in een gezondheidscentrum. Voor het Mierlo Project was een speciaal pand ingericht, gescheiden van het gezondheidscentrum, waar de selectie-procedure plaatsvond en van waaruit het project werd gemanaged. In dit selectiecentrum waren een ervaren praktijk-research-assistente en een speciaal voor het project opgeleide onderzoeksassistente verantwoordelijk voor de logistiek (de mailings, het maken van de afspraken, transport van de bloedmonsters), de meting van de bloeddruk en van lengte en gewicht van de proefpersonen. Zij prikten het bloed, ook ten behoeve van de interventiestudie, en vroegen de proefpersonen naar hun leefgewoonten, inclusief hun rookgedrag.

De tabel laat de belangrijkste stappen zien van het Mierlo Project, alsmede de ondernomen acties en de aantallen proefpersonen in de opeenvolgende stappen. De eerste stap van de selectieprocedure betrof het invoeren van 5894 proefpersonen in een database. Deze personen waren in de leeftijd van 26 tot en met 66 jaar en getraceerd in het bevolkingsregister van de gemeente. De personen ontvingen een brief samen met een eenvoudige vragenlijst over bij hen mogelijk aanwezige risicofactoren voor HVZ:

1. Heeft u last van hart- of vaatziekten?
2. Heeft of had uw vader, moeder, zus, broer last van hart- en vaatziekten of verhoogd cholesterol?
3. Heeft u suikerziekte?
4. Heeft u hoge bloeddruk?
5. Is uw gewicht in kg meer dan uw lengte in cm minus 100?
6. Rookt u meer dan 5 sigaretten per dag?

Wanneer één of meer vragen van de teruggestuurde vragenlijst met 'ja' was beantwoord, werd de respondent uitgenodigd voor het eerste bezoek in het selectiecentrum. Dit bestond uit metingen van het TC, de diastolische bloeddruk (DBD) en systolische bloeddruk (SBD), lengte en gewicht. Personen in de leeftijd tussen de 41 en 66 jaar werd het 'Maastricht Interview on Vital Exhaustion' (MIVE) afgenomen. Dit interview bestaat uit 23 vragen over ongewone vermoeidheid, verlies van energie, toegenomen prikkelbaarheid en gevoelens van demoralisatie (zie appendix). Alle proefpersonen met een TC  $\geq 7.0$  mmol/l werden voor een tweede en derde bezoek uitgenodigd. Tijdens deze bezoeken was de procedure bijna identiek aan het eerste bezoek (behalve het afnemen van

**Tabel. Stroomdiagram van het Mierlo Project. Op de diverse momenten vielen proefpersonen om verschillende redenen uit (weigering van verdere deelname, verhuizing, sterfte en exclusie door de onderzoekers).**

Onderdeel	actie	aantal	(%)	
Selectie	Ingeschreven, vragenlijst gestuurd	5894	(100)	
	Terugontvangen vragenlijsten	5368	(91)	
	Alle 6 vragen 'nee'	973	(17)	
	Tenminste 1 vraag 'ja'	4395	(75)	
	Eerste screening	4090	(69)	
	MIVE-subpopulatie: 41-66 years	2433	(41)	Studies, beschreven in hoofdstukken 6 en 7
	Tweede screening	506	(9)	
	Derde screening	492	(8)	Studies, beschreven in hoofdstukken 4 en 5
Interventie	Klinische studie met MPPG	202	(3)	Studie, beschreven in hoofdstuk 8
Vaststelling eindpunten	Gevalen met MI en/of eerste CVA	2433	(41)	Studies, beschreven in hoofdstukken 6 en 7

MIVE-subpopulatie: personen die de Maastricht Interview Vital Exhaustion ondergingen  
MPPG: magnesium-pyridoxal-5'-fosfaat-glutamaat MI: myocardinfarct; CVA: beroerte

de MIVE). Tijdens het derde bezoek werd ook bloed geprikt voor het vaststellen van de bloedwaarden van LDL-C, HDL-C, TG, Apo-A1, Apo-B, Lp(a) en FB.

De interventiestudie betrof een vergelijking van het als lipidenverlagende middel te boek staande MPPG met placebo. Van de 492 personen met een TC  $\geq 7.0$  mmol/l tijdens het derde bezoek, namen uiteindelijk 202 personen mee aan deze klinische studie. Bij 112 van de 492 proefpersonen werd een gemiddelde TC (van de drie achtereenvolgende metingen) gevonden lager dan 7.0 mmol/l, op grond waarvan ze geëxcludeerd werden. Andere redenen van exclusie waren het niet voldoen aan de inclusiecriteria ( $n=116$ ) en het weigeren om verder deel te nemen ( $n=54$ ). De interventie duurde één jaar, waarin zes bezoeken plaatsvonden bij de huisarts. De procedure van deze vervolfbezoeken bij de huisarts was ongeveer gelijk aan het tweede en derde bezoek in het selectiecentrum.

De eindpunten voor vitale uitputting werden ongeveer vijftig maanden na het eerste bezoek in het selectiecentrum vastgesteld. De huisartsenkaarten werden gebruikt om vast te stellen of een persoon in de MIVE-subpopulatie een MI of een eerste CVA had doorstaan.

In **hoofdstuk 3** worden de studiepopulatie en de verschillende subpopulaties meer in detail beschreven. Er was geen groot verschil wat betreft het voorkomen van hoge bloeddruk, DM, overgewicht en rookgewoonten tussen de studiepopulatie en de Nederlandse bevolking.

Van het grootste deel van de subpopulatie tijdens de eerste screening ( $n=3514$ ) werd met behulp van de Coronary Risk Chart (CRC) het risico van coronaire hartziekten (CHZ) geschat. De risicoschatting van een individu met deze kaart is eenvoudig en gebaseerd op de variabelen leeftijd, geslacht, rookgewoonten, TC- en SBD-waarden. Gezonde personen met een hoog risico werden gedefinieerd als zij bij wie het risico om binnen tien jaar CHZ te krijgen, groter is dan 20%. In onze subpopulatie waren dat vooral rokers (66%), waarvan 77% mannen. Werde de CRC toegepast op de MIVE-subpopulatie, dan bleek dat 5% van de uitgeputte proefpersonen een hoog risico hadden, voornamelijk vrouwen (9%, versus 5% mannen), gelijkelijk verdeeld over rokers en niet-rokers.

De twee cross-sectionele studies werden uitgevoerd bij de hypercholesterolemische proefpersonen van het derde bezoek. Deze subpopulatie werd onderverdeeld in vier subgroepen, op basis van leeftijd en geslacht (mannen  $< 50$  jaar, mannen  $\geq 50$  jaar, vrouwen  $< 50$  jaar, vrouwen



$\geq 50$  jaar). Het cohort bestond uit 492 personen met een aanvankelijke TC-waarde  $\geq 7.0$  mmol/l.

**Hoofdstuk 4** beschrijft de relaties tussen rookgewoonten enerzijds en LDL-C, HDL-C en TG anderzijds. De relatieve verschillen tussen rokers en niet-rokers wat betreft de gemiddelde waarden van TC, LDL-C, HDL-C en TG waren respectievelijk 2,2%, 5,5%, -8,1% en 13,7%. In het gehele cohort, bij zowel mannen als vrouwen, bleek leeftijd de gemiddelde waarden niet significant te beïnvloeden, behalve voor TC en TG in vrouwelijke rokers, welke significant hoger waren bij vrouwen ouder dan vijftig dan bij jongere vrouwen. Geconcludeerd werd dat roken niet alleen een op zichzelf staande risicofactor voor HVZ is, maar dat het de kans op HVZ verder doet toenemen in een hypercholesterolemische populatie, door zijn ongunstige werking op de waarden van LDL-C, HDL-C en TG. Stoppen met roken lijkt zelfs effectiever in hypercholesterolemische mannen en vrouwen, ongeacht leeftijd, om het risico van HVZ te verlagen dan in een normocholesterolemische groep.

In **hoofdstuk 5** wordt het verband tussen roken en FB beschreven. De gemiddelde FB-waarden van rokers en niet-rokers in de vier subpopulaties (mannen  $< 50$  jaar, mannen  $\geq 50$  jaar, vrouwen  $< 50$  jaar, vrouwen  $\geq 50$  jaar) volgden de gemiddelde TC-waarden. Drie subpopulaties lieten verschillen in gemiddelde TC- en FB-waarden zien tussen rokers en niet-rokers: in mannen  $< 50$  jaar van respectievelijk 2,4% (niet significant) en 15,8%, in mannen  $\geq 50$  jaar van 4,6 en 18,3% en in vrouwen  $\geq 50$  jaar van 3,2 en 8,8%. Bij de jongere vrouwen ( $< 50$  jaar) werden geen verschillen gevonden tussen rokers en niet-rokers. Rokers in deze laatste groep hadden opvallende lage FB-waarden. Hetzelfde werd gezien voor de TG-waarde in de andere cross-sectionele studie. Deze was 12% lager in de groep jongere vrouwelijke rokers dan in de groep oudere vrouwelijke rokers. Dit verschil was echter niet significant. Voor beide lage waarden kon geen verklaring worden gevonden. Geconcludeerd werd dat het effect van roken op FB veel sterker is dan op TC. Roken is mogelijk ook een risicofactor voor HVZ door zijn effect op FB.

Het is bekend dat vermoeidheid frequent voorkomt na een MI en een CVA. Bij het MI is deze klacht vaak al vóór het incident aanwezig. Deze observatie bracht ons ertoe om twee prospectieve studies uit te voeren naar de voorspellende waarde van vitale uitputting voor MI en een eerste CVA. Vitale uitputting wordt gedefinieerd als een staat van ongewone ver-

moeidheid, verlies van energie, toegenomen prikkelbaarheid en gevoelens van demoralisatie.

De Maastricht Interview on Vital Exhaustion (MIVE; zie appendix) werd gebruikt om de mate van vitale uitputting te meten in een subpopulatie ( $n=2433$ ) van personen van 41 tot en met 66 jaar, geselecteerd tijdens de eerste screening. Andere risicofactoren voor HVZ die in deze studies werden betrokken, waren leeftijd, geslacht, SBD en DBD, TC, Quetelet index (QI), rookgewoonten, reeds bestaande HVZ en DM. De eindpunten MI (fatale en niet-fatale MI) en eerste CVA werden na mediaan 50,8 maanden bepaald.

In **hoofdstuk 6** wordt ingegaan op de voorspellende waarde van vitale uitputting voor MI. Op het univariate niveau bleek vitale uitputting het risico van MI te verdubbelen ( $RR=2,54$ ; 95% BI 0,97-6,64). Geslacht bleek een confounder te zijn. Vrouwen hadden hogere scores voor uitputting dan mannen en een lagere incidentie van MI. Werde er gecontroleerd voor geslacht, leeftijd, SB, TC, rookgewoonten, reeds bestaande HVZ en DM, dan bleek dat vitale uitputting de kans op een MI bijna verdrievoudigt ( $RR=2,91$ ; 95% BI 1,07-7,92). Van de andere determinanten bleek alleen reeds bestaande HVZ hoger te scoren ( $RR=3,51$ ; 95% BI 1,57-7,86). De conclusie was dat het bepalen van vitale uitputting een bijdrage levert aan de identificatie van personen met een verhoogd risico van MI in de huisartsenpraktijk.

**Hoofdstuk 7** beschrijft een studie waarin is onderzocht of vitale uitputting een precursor is voor een eerste CVA, gecontroleerd voor andere risicofactoren van HVZ. Vitale uitputting deed het risico van een CVA toenemen met 13% per punt op de MIVE ( $P=0,003$ ). Dit getal bleef statistisch significant en veranderde nauwelijks wanneer gecorrigeerd werd voor andere risicofactoren. Geconcludeerd werd dat een staat van uitputting één van de risicoindicatoren is voor een eerste CVA. Dit betekent dat vermoeidheid, zoals die zo vaak gezien wordt na een CVA, door veel patiënten al wordt ervaren voordat de CVA heeft plaatsgevonden.

De klinische studie met MPPG wordt in **hoofdstuk 8** beschreven. Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie duurde twaalf maanden en werd uitgevoerd in de huisartsenpraktijk. Het doel was om het effect van MPPG op TC, LDL-C, HDL-C, TG, Apo-A1, Apo-B, Ip(a) en FB vast te stellen in een dagelijkse setting. Proefpersonen met TC-waarden tussen 7,0 mmol/l en 9,9 mmol/l werden willekeurig

verdeeld over de groepen die MPPG kregen (3 x daags 150 mg) of placebo. De klinisch-chemische waarden werden bij het begin van de interventie en na één, drie, zes, negen en twaalf maanden bepaald. Het effect van MPPG werd na drie maanden vastgesteld. Het lange termijn-effect in de huisartsenpraktijk (klinische effectiviteit) werd vastgesteld door de waarden, gemeten na drie, zes, negen en twaalf maanden, samen te nemen. Het was nodig om de data op deze manier te analyseren omdat de medicatietrouw te wensen overliet. Zowel voor het effect als voor de klinische effectiviteit van MPPG op TC werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de MPPG- en de placebogroep. Hetzelfde resultaat gold voor de andere klinisch-chemische waarden, behalve voor LDL-C (effectiviteit,  $p=0,04$ ). De conclusie was dat het effect en de klinische effectiviteit van MPPG te mager zijn om verdere toepassing van dit middel als lipidenverlager in de huisartsenpraktijk te rechtvaardigen.

In **hoofdstuk 9** wordt beschreven wat we van het Mierlo Project hebben geleerd ten aanzien van primaire preventie in de huisartsenpraktijk. Een algemeen screeningsprogramma in een eerstelijnssetting, zoals uitgevoerd in het Mierlo Project, is niet geschikt om personen met een verhoogd risico van HVZ op te sporen. Gezien de grote krachtsinspanning die het vergt om een programma als dit uit te voeren, is het zeer de vraag of de inspanning kosteneffectief is. Misschien is het een goed alternatief om te beginnen met het identificeren van rokers in de hogere leeftijdsgroepen. Opsporing van deze personen is gemakkelijk en goedkoop. Bovendien hebben zij een hoger risico van het krijgen van een HVZ.

De twee cross-sectionele studies bevestigden dat roken een belangrijke risicofactor is voor HVZ. Roken bleek de klinisch-chemische factoren in personen met een te hoog cholesterol te verergeren. Ook uit de gegevens van de subpopulatie tijdens de eerste screening was al gebleken dat het percentage personen met een HVZ-risico hoger is bij de rokers dan bij de niet-rokers, respectievelijk 18 en 6% bij de mannen en 4 en 0% bij de vrouwen.

Hoewel in de twee prospectieve studies een tamelijk lage incidentie van MI en eerste CVA werden gevonden, lieten deze twee studies zien dat vitale uitputting grotere aandacht verdient en beter onderzocht dient te worden als onderdeel van primaire preventie van HVZ. In de huidige Nederlandse situatie is vitale uitputting een onderschatte risico-indicator. Het verdient aanbeveling om deze factor in toekomstige preventieve onderzoeken mee te nemen. Deze aanbeveling wordt onderstreept door

de hoge prevalentie van moeheid in de Nederlandse volwassenen bevolking, zoals onlangs in de *Second national study into diseases and actions in general practice* werd vastgesteld. Vermoeidheid is aangemerkt als een serieuze bedreiging voor de gezondheid van de gehele Nederlandse bevolking. Het Mierlo Project laat het verband zien tussen uitputting enerzijds en HVZ anderzijds, de groep ziekten in Nederland met de hoogste morbiditeit en mortaliteit. Aandacht voor de relatie tussen vermoeidheid en HVZ in de huisartsenpraktijk is daarom een aspect dat niet uit het oog mag worden verloren. Misschien ook een aansporing voor het NHG om onderzoek hiernaar te initiëren en de resultaten daarvan op te nemen in de NHG-standaarden.

Hoofdstuk 9 gaat ook in op de rol van de huisarts ten aanzien van primaire preventie. Zowel nationaal als internationaal worden op dit terrein grote inspanningen getroost. Dikwijls wordt aan de huisarts een belangrijke rol toegekend. De huisarts is voor het doen van primaire preventie echter niet goed opgeleid, zowel wat betreft het management als de psychologische begeleiding van de patiënt. Primaire preventie behelst ook interveniëren op rookgedrag en andere leefgewoonten, zoals ongezonde voedingsgewoonten en gebrek aan lichaamsbeweging. Wij bevelen aan om deskundigen van andere disciplines, zoals psychologen, diëtisten en andere gezondheidsadviseurs, hierin te betrekken.

Ten slotte, in geval van primaire preventie is de hoofdrol weggelegd voor het individu zelf. Zijn bereidheid om iets aan zijn gezondheid te doen is cruciaal, zeker waar het gaat om zijn risico van het krijgen van HVZ. Deze stelling wordt onder andere bevestigd door de ervaringen met de interventiestudie van het Mierlo Project. In dit onderzoek bleek dat de therapietrouw met het op cholesterolverlaging geteste middel laag was, ondanks het feit dat de persoon slechts drie tabletten per dag hoefde te slikken, tabletten, die kosteloos werden verstrekt. Het nemen van tabletten is veel gemakkelijker dan bijvoorbeeld stoppen met roken of veranderen van leefgewoonten. Bovendien blijft het moeilijk een conditie zonder voor de patiënt voelbare symptomen te behandelen, hetgeen ook uit andere studies naar voren komt.

Cruciaal is dat het individu ervan doordrongen is dat primaire preventie voor zijn gezondheid belangrijk is en dat hij hier actief iets aan dient te doen indien hij een meetbaar effect wil bewerkstelligen.